

УДК 616.89-008.441.13-085.213

КРЕМЕЦ К.Г.

Институт нейрохирургии им. акад. А.П. Ромоданова АМН Украины, г. Киев

КАРБАМАЗЕПИН В ЛЕЧЕНИИ СИНДРОМА ОТМЕНЫ АЛКОГОЛЯ

Резюме. Алкогольная абстиненция встречается часто и обычно протекает нетяжело, но внезапная отмена алкоголя может привести к делирию и судорожным приступам. Хроническая алкогольная интоксикация обуславливает грубые нарушения функционирования мозга, резко проявляющиеся в первые дни после прекращения злоупотребления спиртным. Одним из эффективных препаратов в лечении синдрома отмены алкоголя является карбамазепин. Препарат подавляет вызванный абстиненцией киндлинг, возникающий при возврате к приему спиртного. Кроме того, он обладает мощным противосудорожным, антидепрессивным действием. Наряду с высокой эффективностью установлена хорошая переносимость препарата у наркологических пациентов.

Ключевые слова: синдром отмены алкоголя, судорожный приступ, карбамазепин.

Синдром отмены алкоголя (СОА) составляют симптомы и признаки, которые отмечаются у зависимых от алкоголя индивидов и обычно развиваются в течение 24–48 часов после употребления последней дозы. СОА может развиваться как у лиц, желающих бросить пить, так и у зависимых пациентов, госпитализированных в клинику по поводу других медицинских состояний. Алкогольная абстиненция встречается часто и обычно протекает нетяжело, но внезапная отмена алкоголя может привести к delirium tremens и судорожным приступам, которые могут завершиться летально. Врач, который занимается лечением пациентов с СОА, должен верифицировать (подтвердить) диагноз и диагностировать другие осложнения, связанные с алкогольной зависимостью (в частности, энцефалопатии Wernicke, травмы и депрессии), и конечно, лечить их.

Распространенность состояния алкогольной абстиненции в популяции низкая (менее 5 % среди взрослых американцев), однако среди лиц, которых госпитализировали для детоксикации и реабилитации, этот показатель составляет примерно 86 %. По данным исследования, проведенного в Великобритании, 38 % мужчин и 23 % женщин сообщают о злоупотреблении алкоголем (более 5 порций для мужчин и 3 — для женщин). Эти показатели выше в рамках реальной медицинской практики. Опять же, в Великобритании алкоголизм является огромным экономическим бременем: так, в 2000–2001 годах расходы системы здравоохранения, связанные с алкоголизмом, составляли 1,5 миллиарда фунтов стерлингов, а каждая 26-я койка в клиниках была занята пациентом, проблемы которого так или иначе связаны с алкоголизмом. Несмотря на это, лишь в 12,8 % неспециализированных клиник имелись вра-

чи, специализирующиеся на проблемах, связанных с алкоголем. Также лишь в небольшом количестве рекомендаций представлены четкие и однозначные протоколы по лечению СОА.

Патогенез состояния алкогольной зависимости и абстиненции комплексный. Алкоголь влияет на различные системы нейромедиаторов в человеческом мозге. Так, «острое» введение алкоголя приводит к блокаде NMDA-рецепторов (рецепторы к N-метил-D-аспартату), что приводит к снижению возбуждающей глутаматергической трансмиссии и к потенцированию GABA-A-рецепторов (рецепторы к γ -аминомасляной кислоте). При длительном приеме алкоголя количество NMDA-рецепторов растет, а число GABA-рецепторов, напротив, снижается. Это приводит к развитию толерантности. При абстиненции повышается функция NMDA-рецепторов, а GABA — наоборот, что приводит к развитию разнообразных проявлений СОА. Изменение количества и функций NMDA (особенно NR1 и NR2B подтипов) и GABA-A-рецепторов в результате хронического потребления алкоголя, вероятно, частично ответственно за судороги при отмене алкоголя. С электрофизиологической точки зрения нарушения функций рецепторов к нейромедиаторам выражаются в отсутствии ингибирующих постсинаптических потенциалов и токов. Кроме того, потенциалзависимый входящий ток кальция модулирует высвобождение нейромедиаторов и экспрессию генов, которые регулируют образование протеинов-рецепторов NMDA и GABA; длительное потребление алкоголя повышает экспрессию потенциалзависимых кальциевых каналов и делает свой вклад в развитие толерантности и СОА. Интенсификация дофаминергической трансмиссии при СОА

может играть роль в патогенезе галлюцинаций. Повышение норадренергической активности наблюдали на ранних стадиях СОА, что в случае отмены может быть причиной симпатической гиперактивности. Роль серотонина менее понятна, но было показано, что уровни этого медиатора у злоупотребляющих алкоголем ниже, чем у пациентов группы контроля, на различных стадиях СОА. Хотя генетические факторы в развитии алкогольной зависимости очевидны, их роль не была показана при delirium tremens. Таким образом, хроническая алкогольная интоксикация обуславливает грубые нарушения функционирования мозга, особенно резко проявляющиеся в первые дни после прекращения злоупотребления спиртным. В основе этих поражений лежат изменения практически всех видов нейромедиации.

Согласно критериям DSM-4 признаки СОА включают тревогу, тремор, головную боль, дезориентацию, возбуждение, делирий, галлюцинации (тактильные, зрительные и звуковые), бессонницу, анорексию, тошноту, рвоту, обильное потоотделение (диафорез), гиперрефлексию, тахикардию, артериальную гипертензию, судороги, субфебрильную температуру и гипервентиляцию. По определению у пациента, который отказался от приема алкоголя или резко уменьшил его дозу после длительного злоупотребления, должны иметь место 2 или более пункта из следующих: признаки автономной гиперактивности (потливость, тахикардия), тремор рук, бессонница, тошнота или рвота, преходящие зрительные, тактильные или слуховые галлюцинации или иллюзии, психомоторное возбуждение, тревога и тонико-клонические судороги. Обычно СОА протекает легко и не требует лечения, но в некоторых случаях он может сопровождаться развитием судорожных приступов и delirium tremens, который характеризуется выраженными гипердренергическими симптомами, дезориентацией, нарушением внимания и сознания, галлюцинациями.

С целью определения риска развития СОА и его осложнений, а также для выявления связанных с алкоголем нарушений следует тщательно собирать анамнез. Это позволяет вовремя диагностировать и лечить СОА, а также предупреждать его развитие. Алкогольный анамнез должен включать следующие пункты: оценка количества потребляемого спиртного (типы напитков, объем, частота, паттерн употребления), уточнение вопроса о наличии зависимости (ежедневное употребление, прием алкоголя в первой половине дня, определение значимости алкоголя в жизни человека, интервенции, которые ранее предпринимались в связи с потреблением алкоголя и т.п.) и о возможных проблемах социального, трудового, финансового, правового и другого характера, связанных с алкоголем. Пациентам, которые в течение длительного времени потребляют большое количество алкоголя, может потребоваться детоксикация.

Физикальное обследование должно быть направлено на выявление признаков интоксикации (рас-

торможенность, алкогольный запах, атаксия, ступор), СОА и delirium tremens (тахикардия, тахипноэ, гипертензия, гиперрефлексия, пилоэрекция, потливость, ажитация, делирий), энцефалопатии Вернике (атаксия, амнезия и офтальмоплегия), телесных повреждений или других ассоциированных с алкоголизмом состояний, таких как аспирационная пневмония, дегидратация и электролитные нарушения.

Медикаментозное лечение СОА направлено на устранение симптомов и на профилактику развития судорог. На сегодняшний день бензодиазепины считаются препаратами выбора в лечении СОА, однако, несмотря на их явную пользу в лечении этого состояния, многие исследователи проявляли интерес к применению других вспомогательных препаратов, терапия которыми не сопровождается развитием привыкания и не вызывает седацию. Одним из таких препаратов является карбамазепин, который по частоте побочных эффектов значительно не отличается от представителей бензодиазепинового ряда, но при этом имеет ряд выгодных отличий.

Доказана эффективность карбамазепина при лечении острой алкогольной абстиненции. Ряд авторов полагают (Butler и соавторы, Gallant D.M.), что этот препарат может успешно применяться при длительном лечении алкогольной зависимости. Двумя основными доводами в поддержку клинического применения карбамазепина для лечения алкогольной зависимости, раскрывающими потенциальный механизм действия этого вещества, являются: 1) подавление вызванного абстиненцией киндлинга, возникающего при возврате к приему спиртного; 2) облегчение состояния затяжной абстиненции, прежде всего путем улучшения настроения.

По мнению Adames, Adinoff и соавторов, киндлинг может послужить прекрасной моделью, объясняющей хроническую природу и рецидивирующий характер алкоголизма. Согласно этой гипотезе алкогольная зависимость с повторяющимися приступами абстиненции вызывает долговременные нейрональные и нейрохимические изменения в мозге, которые, в свою очередь, извращают реакцию организма на алкоголь, что проявляется в нарастании степени тяжести каждого последующего приступа абстиненции. Таким образом, во-первых, пациент постепенно потребляет все больше спиртного, что, в свою очередь, ведет к более тяжелой абстиненции при отказе от алкоголя, и, во-вторых, в организме накапливаются и закрепляются изменения, в результате которых каждый последующий прием алкоголя оказывает более выраженный эффект, при этом чем выше уровень потребления спиртного, тем тяжелее абстинентный синдром при отказе от алкоголя. На модели алкогольной абстиненции на животных показано, что даже при умеренной алкогольной интоксикации развиваются долговременные нейрональные изменения, обуславливающие тягу к спиртному (Kokka и соавторы, 1993). Усиление пристрастия к спиртному характеризуется тем, что каждый следующий

эпизод приема спиртного тяжелее предыдущего и с каждым новым эпизодом возрастает вероятность возникновения следующего. Этот процесс можно прервать с помощью препарата, блокирующего эффект киндлинга и предотвращающего эффект суммации эпизодов приема алкоголя. Как было показано ранее, карбамазепин предотвращает развитие заболеваний, в основе которых лежит механизм киндлинга (Mueller и соавторы, 1997); причем длительный прием карбамазепина препятствует развитию киндлинга путем устранения вредных последствий каждого эпизода употребления алкоголя.

Карбамазепин — хорошо изученный препарат с долгой историей, который уже много лет успешно применяется в неврологии и психиатрии для лечения различных патологических состояний, в частности эпилепсии, невропатических болевых синдромов, биполярного аффективного расстройства и других. Вещество было впервые открыто в 1953 году в Швейцарии (W. Schindler) и спустя 7 лет синтезировано в виде лекарственной формы. Через 2 года S. Bloom впервые описал противоболевой эффект карбамазепина при невралгии тройничного нерва, и препарат был одобрен для лечения этого состояния. В 1965 году в Великобритании карбамазепин был одобрен для лечения эпилепсии, и через 9 лет — одобрен для тех же показаний в США. Любопытно, что в химическом отношении карбамазепин подобен трициклическим антидепрессантам. В наркологии карбамазепин также применяют для лечения кокаиновой зависимости, злоупотребления бензодиазепинами и опиатами. Это обусловлено многообразием его механизмов действия и фармакологических эффектов. Препарат ингибирует натриевые, калиевые и кальциевые каналы, угнетает возбуждающую аминокислотную передачу в лимбической системе, ингибирует метаболизм ГАМК, подавляет пресинаптическую активность серотонина при однократном введении алкоголя и усиливает ее при хроническом введении, оказывает дофаминблокирующее действие, вызывает ресинхронизацию расстроенной биоритмической организации (Альтшулер, 2005).

В ранних работах по лечению СОА (Bjorkqvist и соавторы, 1976; Malcolm и соавторы, 1989) сообщалось о его равной эффективности в сравнении с фенобарбиталом и оксазепамом в терапии пациентов с мягкими и умеренными симптомами СОА. Сообщалось, что семидневный курс терапии карбамазепином при отмене алкоголя не оказывает значимых токсических влияний на систему крови и печень, но при этом уменьшает эмоциональный дистресс и сокращает сроки нетрудоспособности в сравнении с терапией оксазепамом (Kosten и соавторы, 2003; Sturpaesck и соавторы, 1992). Карбамазепин обладает хорошо изученной противосудорожной активностью и предотвращает развитие судорог, связанных с отменой алкоголя, хотя степень доказательности этих данных ограничена. Препарат не потенцирует угнетение алкоголем центральной нервной системы и дыхания, не влияет на память (в отличие от терапии

даже небольшими дозами бензодиазепиновых транквилизаторов) и не вызывает развития зависимости. Лечение карбамазепином может, однако, сопровождаться побочными эффектами, такими как головокружение, тошнота и рвота, особенно если стартовая доза составляет 800 мг и более в сутки.

Интересными являются результаты исследования Malcolm и соавторов (2001), в котором приняло участие 136 пациентов с признаками СОА. Авторы показали, что через пять дней у пациентов, принимавших карбамазепин, отмечалась меньшая персистенция симптомов, чем у лиц, которым назначали лоразепам. Более того, такие отличия в симптоматике сохранялись и в течение следующей недели. Также рецидив потребления алкоголя при последующем наблюдении длительностью в 3 месяца отмечался реже в группе пациентов, принимавших карбамазепин, а побочные эффекты среди лиц, принимавших карбамазепин, встречались реже, чем среди тех, кто принимал лоразепам (7 и 20 % соответственно).

Таким образом, будучи структурно близким к трициклическим антидепрессантам веществом, карбамазепин является мощным противосудорожным средством, оказывает антидепрессивное и слабое седативное действие, является стабилизатором настроения. Комплексное позитивное действие карбамазепина включает и устранение поведенческих и психических расстройств, наблюдающихся при алкоголизме. Наряду с высокой эффективностью карбамазепин продемонстрировал хорошую переносимость у наркологических пациентов. В частности, как было отмечено, частота побочных эффектов при применении карбамазепина оказалась ниже, чем при применении бензодиазепинов. В целом при условии проведения клинического и лабораторного мониторинга лечения карбамазепин проявляет низкую токсичность. Препарат может эффективно применяться как вспомогательное средство в комплексном лечении алкоголизма и связанных с ним состояний.

Список литературы

1. Adamec R.E. Does kindling model anything clinically relevant? // *Biol. Psychiatry*. — 1990. — 27. — 249-279.
2. Adinoff B., O'Neill H.K., Ballenger J.C. Alcohol withdrawal and limbic kindling // *Am. J. Addict.* — 1995. — 4. — 5-17.
3. Bayard M., McIntyre J., Hill K.R., Woodside J. Jr. Alcohol withdrawal syndrome // *Am. Fam. Physician*. — 2004 Mar 15. — 69(6). — 1443-50.
4. Gallant D.M. One more look at carbamazepine in the treatment on alcohol withdrawal // *Alcohol Clin. Exp. Res.* — 1992. — 16. — 1174-1175.
5. Kokka N., Sapp D.W., Taylor A.M., Olsen R.A. The kindling model of alcohol dependence: Similar persistent reduction in seizure threshold to pentylene tetrazol in animals receiving chronic ethanol or chronic pentylene tetrazol // *Alcohol Clin. Exp. Res.* — 1993. — 17. — 525-531.
6. Kosten T.R., O'Connor P.G. Management of drug and alcohol withdrawal // *N. Engl. J. Med.* — 2003 May 1. — 348(18). — 1786-95.
7. Malcolm R., Myrick H., Brady K.T., Ballenger J.C. Update on anticonvulsants for the treatment of alcohol withdrawal // *Am. J. Addict.* — 2001. — 10 Suppl. — 16-23.

8. Malcolm R., Myrick H., Roberts J., Wang W., Anton R.F., Ballenger J.C. The effects of carbamazepine and lorazepam on single versus multiple previous alcohol withdrawals in an outpatient randomized trial // *J. Gen. Intern. Med.* — 2002. — 17. — 349-55.

9. McKeon A., Frye M.A., Delanty N. The alcohol withdrawal syndrome // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 2008 Aug. — 79(8). — 854-62. Epub 2007 Nov 6.

10. Schindler W., Häfliger F. Über Derivate des Iminodibenzyls // *Helvetica Chimica Acta.* — 1954. — 37(2). — 472-83.

11. Stuppaeck C.H., Barnas C., Hackenberg K., Miller C.H., Fleischhacker W.W. Carbamazepine monotherapy in the treatment of alcohol withdrawal // *Int. Clin. Psychopharmacol.* — 1990 Oct. — 5(4). — 273-8.

12. Stuppaeck C.H., Pycha R., Miller C., Whitworth A.B., Oberbauer H., Fleischhacker W.W. Carbamazepine versus oxazepam in the treatment of alcohol withdrawal: a double-blind study // *Alcohol.* — 1992 Mar. — 27(2). — 153-8.

Получено 21.03.12 □

Кремець К.Г.

Інститут нейрохірургії ім. акад. А.П. Ромоданова
АМН України, м. Київ

КАРБАМАЗЕПІН У ЛІКУВАННІ СИНДРОМУ ВІДМІНИ АЛКОГОЛЮ

Резюме. Алкогольна абстиненція зустрічається часто й звичайно перебігає нетяжко, але раптова відміна алкоголю може призвести до делірію й судомних нападів. Хронічна алкогольна інтоксикація обумовлює грубі порушення функціонування мозку, що різко проявляються в перші дні після припинення зловживання спиртним. Одним з ефективних препаратів у лікуванні синдрому відміни алкоголю є карбамазепін. Препарат пригнічує викликаний абстиненцією кіндлінг, що виникає при поверненні до прийому спиртного. Крім того, він має потужну протисудомну, антидепресивну дію. Поряд із високою ефективністю встановлена добра переносимість препарату в наркологічних пацієнтів.

Ключові слова: синдром відміни алкоголю, судомний приступ, карбамазепін.

Kremets K.G.

Institute of Neurosurgery named after acad. A.P. Romodanov
of Academy of Medical Sciences of Ukraine, Kyiv, Ukraine
АМН України, м. Київ

CARBAMAZEPINE FOR TREATMENT OF ALCOHOL WITHDRAWAL

Summary. Alcohol abstinence syndrome is a common phenomenon and usually is not severe, but sudden alcohol withdrawal can cause delirium and convulsive attacks. Chronic alcohol intoxication results in severe impairment of brain functioning more evidence in the first days after stopping alcohol abuse. Carbamazepine is one of the effective agents for treatment of alcohol withdrawal. The medication inhibits abstinence-induced kindling recurrent after starting alcohol abuse again. Moreover it has strong anticonvulsive, antidepressive effects. The preparation has both a high effectiveness and a good tolerance in patients with substance abuse syndrome.

Key words: alcohol withdrawal, convulsive attack, carbamazepine.